

# WISSEN AKTUELL

EASD 2012 in Berlin

## In der Diabetologie ist manches in Bewegung geraten



Die Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD), welche diesmal in Berlin stattfand, bietet alljährlich ein Forum für den Austausch und die Diskussion neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse im Bereich Diabetologie. Das Spektrum der gebotenen Themen reichte von neuen Vorstellungen über die Pathogenese des Typ 2-Diabetes, nämlich die Stuhlflora, über eine innovative, in absehbarer Zeit zur Verfügung stehende antidiabetische Substanzgruppe, nämlich die SGLT2-Inhibitoren, bis hin zu Aspekten der Therapiesicherheit, insbesondere das Hypoglykämierisiko, und Möglichkeiten der Prävention des Typ 1-Diabetes. Aber auch zu Diabetes assoziierten Erkrankungen wie dem Krebsrisiko wurden neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorgetragen.

### Pathogenese des Typ 2 Diabetes: Eine „anrühige“ Hypothese

Die physiologische Darmflora, auch Mikrobiom genannt, spielt für den Erhalt der Gesundheit eine grosse Rolle. Wird sie beispielsweise durch Antibiotika gestört, so kann dies zu Diarrhöen bzw. Darminfektionen führen. Nach neueren Untersuchungen dürfte die gesunde Darmflora aber auch vor Allergien und sogar vor der Manifestation des Übergewichts bzw. des Typ 2-Diabetes schützen. Erste Erfahrungen mit einer „Stuhltransplantation“ zeigen, dass dieses Therapiekonzept eventuell auch bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom wirksam sein könnte.

Der menschliche Darm ist mit ca. 100 Billionen Bakterien von ca. 1000 Bakterienstämmen besiedelt. Insgesamt enthält die Darmflora 3 Millionen Gene und somit 150 mal mehr Gene als der gesamte menschliche Körper. Erst in den letzten Jahren hat das Thema „intestinales Mikrobiom“ das Interesse der Wissen-

schaft gefunden. Mit neuen molekularbiologischen Methoden wird die Zusammensetzung und die Funktion dieser speziellen Bakterienkolonien auch im Hinblick auf die Entstehung und Verhinderung von Erkrankungen untersucht. Dazu gehört auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom und der Manifestation des Übergewichts bzw. des Typ 2-Diabetes. In einer amerikanischen Studie zeigten Kinder, die während der ersten 5 Lebensmonate antibiotisch behandelt wurden, im Alter von 10–20 Monaten im Verhältnis zu ihrer Grösse mehr Gewicht als die Kinder ohne Antibiotika-Therapie, und im Alter von 3 Jahren waren diese Kinder eher übergewichtig. Jene Kinder, die erst im Alter von 6–14 Monaten Antibiotika erhielten, zeigten jedoch kein erhöhtes Risiko für ein späteres Übergewicht. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass Medikamente wie Antibiotika, im Säuglingsalter gegeben, über die Veränderung der Darmflora auch den Gewichtsverlauf beeinflussen können.

Umgekehrt scheint eine gezielte Veränderung der Darmflora auch Übergewicht und den Typ 2-Diabetes verbessern oder sogar verhindern zu können. Dies ergibt sich aus den Ergebnissen einer niederländischen Studie bei Menschen mit einem metabolischen Syndrom. Sie erhielten Darmbakterien von schlanken Spendern. 6 Wochen nach dieser Mikrobiom-Therapie hatte sich bei den Empfängern nicht nur die Darmflora verändert, sondern auch die Insulinsensitivität verbessert. Diese Untersuchungsergebnisse legen den Verdacht nahe, dass die Zusammensetzung der Darmflora bei dünnen und übergewichtigen Menschen unterschiedlich sein könnte. So finden sich bei Übergewichtigen häufiger Firmicutes-Bakterien, die ansonsten unverdaubare Kohlenhydrate abbauen, so dass diese vom Körper aufgenommen werden können. Mit anderen Worten, die Verwertung der Kohlenhydrate wird durch bestimmte Darmbakterien optimiert. Somit bekommt die alte Geschichte des „besseren Futterverwerters“, die bisher nur als Ausrede von Überge-

wichtigen abqualifiziert wurde, aus wissenschaftlicher Sicht eine gewisse Berechtigung (R. Burcelin, Frankreich).

### **SGLT2-Inhibitoren:**

#### **Ein neues vielversprechendes Therapieprinzip**

Nicht nur das Pankreas und der Dünndarm, sondern auch die Nieren spielen bei der Blutzuckerkontrolle im Sinne einer antiglykämischen Wirkung eine besondere Rolle; denn in den Tubuli der Nephrone finden sich spezifische Transportsysteme, die für die renale Rückresorption der Glukose verantwortlich sind. Sie arbeiten natriumabhängig und werden deshalb als Sodium dependent Glukose-Transporter (SGLT)-Systeme genannt. Dabei werden zwei Subtypen des Sodium Glukose-Transporter-Systems unterschieden. Während bei SGLT1 das Verhältnis von Natrium zu Glukose 2:1 beträgt, transportiert SGLT2 pro Natriumion ein Glukosemolekül. Insgesamt ist SGLT2 für ca. 90% der Glukoserückresorption in der Niere verantwortlich.

Mit der Entwicklung von Inhibitoren des Transportproteins SGLT2 wird in den nächsten Jahren ein weiteres neues Therapiekonzept für die Behandlung des Typ 2-Diabetes zur Verfügung stehen. In der klinischen Entwicklung befinden sich zur Zeit zwei Substanzen, nämlich Dapagliflozin und Empagliflozin.

Nach den bisher vorliegenden Studienergebnissen können diese Substanzen beim Typ 2-Diabetes sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Metformin sowohl den Nüchternblutzucker als auch den HbA1c-Wert signifikant senken. Darüber hinaus kommt es auch zu einem Gewichtsverlust und der Blutdruck wird günstig beeinflusst. Dabei handelt es sich um einen Insulin unabhängigen Wirkmechanismus, d.h. die Insulinsekretion und die Insulinresistenz werden nicht beeinflusst, so dass sich dieses Therapiekonzept auch wegen des fehlenden Hypoglykämierisikos als sinnvolle Ergänzung zu den bisher zur Verfügung stehenden Therapieprinzipien anbietet. Eine mögliche Komplikation sind das vermehrte Auftreten von Urogenitalinfektionen ( M. Nauck, Deutschland).

#### **Hypoglykämie: Eine lebensbedrohliche Komplikation**

Die Hypoglykämie ist eine der gefürchtetsten Komplikationen der Diabetes-Therapie. Auslöser können eine zu intensivierte Diabetes-Therapie, eine verzögerte oder unzureichende Nahrungsaufnahme bis hin zum Ausfall einer Mahlzeit, eine körperliche Betätigung, Begleitmedikamente und Alkohol sein. Im Falle einer Hypoglykämie kommt es zur Stimulation gegenregulatorischer Mechanismen. Dazu gehören die vermehrte Freisetzung von Glukagon, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und die vermehrte Freisetzung von Adrenalin und Kortisol. All diese Mechanismen haben das Ziel einer vermehrten Glukosefreisetzung aus der Leber.

Rezidivierende Hypoglykämien bedeuten zunächst eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für die Betroffenen. Damit verbunden sind ausserdem Gefährdungen im Strassenverkehr und am Arbeitsplatz. Darüber hinaus wird auch die Schlafqualität beeinträchtigt. Neuere Studien in den letzten Jahren konnten zeigen, dass eine strenge Blutzuckereinstellung mit einem Ziel-HbA1c-Wert unter 6% bei Typ 2-Diabetikern mit langjähriger Diabetes-Anamnese die Prognose quoad vitam nicht nur nicht verbessert, sondern sogar verschlechtert. Eine der wichtigsten Ursachen für die Übersterblichkeit in der intensiv behandelten Diabetiker-Gruppe waren schwere Hypoglykämien. Solche können über eine Verlän-



gerung des QT-Intervalls im EKG gefährliche und somit lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und über die Tachykardie auch eine Plaqueruptur und somit ein lebensbedrohliches kardiovaskuläres Ereignis auslösen.

Bei den antidiabetischen Substanzen kommen als Auslöser einer Hypoglykämie in erster Linie Sulfonylharnstoffe und Insuline in Frage. Dagegen ist Metformin in der Monotherapie nicht mit einem Hypoglykämierisiko assoziiert. Gleiches gilt für die neueren Inkretin-basierten Therapieprinzipien wie die Gliptine und die GLP-1-Analoga. Diese Substanzen entfalten ihre Wirkung im Unterschied zu Sulfonylharnstoffen nicht unabhängig von der Glukosekonzentration im Blut. Dazu kommt, dass sie die Glukagonsekretion eher steigern im Unterschied zu Sulfonylharnstoffen, welche die Glukagonsekretion eher hemmen. In entsprechenden klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass unter den neuen Inkretin-basierten Therapieprinzipien die Rate an schweren Hypoglykämien im Plazebobereich liegt, so dass durch die Gabe einer solchen Substanz die Sicherheit der antidiabetischen Therapie wesentlich verbessert wird ( B. Ahren, Schweden).

#### **Typ 2- Diabetes und Krebs: Besteht ein erhöhtes Risiko?**

Es gilt heute als unbestritten, dass bei Diabetes-Patienten nicht nur die Mortalität durch Herz- Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch durch Krebserkrankungen erhöht ist. So findet sich unabhängig vom Geschlecht ein gehäuftes Auftreten von Leber-, Pankreas- und Kolonkarzinomen. Bei den geschlechtsabhängigen Krebserkrankungen ist bei diabetischen Frauen das Mamma- und das Endometrium-Karzinom, bei diabetischen Männern Karzinome im HNO-Bereich häufiger als bei Stoffwechselgesunden.

Bezüglich der pathogenetischen Mechanismen werden unterschiedliche Hypothesen vertreten. Die entscheidende Frage, ob Risikofaktoren wie Übergewicht und mangelnde körperliche Aktivität mit resultierender Insulinresistenz entscheidend sowohl für die Karzinogenese als auch die Manifestation des Diabetes mellitus sind, oder ob der Diabetes mellitus selbst die Ursache für die erhöhte Krebsinzidenz darstellt, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt ebenso wenig beantworten wie die Frage, ob durch eine gute Diabetes-Einstellung das Krebsrisiko vermindert werden kann. Ein entscheidender pathogenetischer Faktor bei der Krebsentstehung dürfte die Hyperinsulinämie als Folge der Insulinresistenz sein, welche direkt und indirekt das Tumorwachstum und die Tumorentstehung fördert.

Aber auch der Stellenwert der antidiabetischen Therapie bei der Entstehung eines Malignoms wird intensiv diskutiert; denn es gibt Hinweise darauf, dass insulinotrope Medikamente, insbesondere Insulin, das Krebsrisiko evtl. erhöhen, während nicht insulinotrope Pharmaka wie etwa Metformin im Hinblick auf das Krebsrisiko vorteilhaft sind.

Trotz vieler offener Fragen dürfte nicht nur im Hinblick auf kardio- und zerebrale Komplikationen, sondern auch bezüglich der Manifestation von malignen Tumoren eine Gewichtsnormalisierung, eine gesunde Mischkost mit reichlich Gemüse und Obst und eine möglichst gute Stoffwechseleinstellung empfehlenswert sein (J. A. Johnsen, Kanada, A. Renehan, Grossbritannien).

### Prävention des Typ 1-Diabetes: Ist eine „Diabetes-Impfung « möglich?

Der Typ 1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die zu einer Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen des Pankreas führt. Wenn es gelänge, eine Immuntoleranz gegenüber Betazell-Antigenen zu etablieren, so könnte damit evtl. die Manifestation der Erkrankung verhindert werden. Ziel solcher Strategien ist es deshalb, die Betazelle vor ihrer Zerstörung zu schützen, d.h. die Inselautoimmunität zu verhindern bzw. zu kontrollieren.

Doch wie lässt sich eine Immuntoleranz gegenüber Betazell-Antigenen wieder herstellen? Dies könnte in Form einer Impfung erfolgen, wobei Antigene appliziert werden, die antigenspezifische regulative T-Zellen induzieren, die wiederum autoreaktive Effektor T-Zellen in ihrer Aktivität unterdrücken bzw. kontrollieren. Diese hochselektive Form der Immunsuppression ist nur gegen Immunzellen gerichtet, die in den lokalen Autoimmunprozess involviert sind. Dadurch wird die allgemeine Immunabwehr gegen Infektionserreger nicht beeinträchtigt und die induzierten regulativen T-Zellen vermitteln eine langfristige Immuntoleranz gegenüber ihrem Zielantigen. Entsprechende Untersuchungen konnten zeigen, dass eine solche Immuntoleranz besonders effektiv gegenüber solchen

Antigenen induziert werden kann, die über die Schleimhaut resorbiert werden und zuerst mit dem lokalen Immunsystem in Kontakt kommen. Mit anderen Worten, eine orale oder intranasale Applikation des Antigens dürfte am effektivsten sein.

Insulin ist das wichtigste Autoantigen in der Pathogenese des Typ 1-Diabetes, also das primäre Ziel der autoimmunologischen Mechanismen. Voraussetzung für die Manifestation der Erkrankung ist eine entsprechende HLA- genetische Prädisposition. Eine erfolgreiche Prävention des Typ 1-Diabetes erfordert deshalb zunächst die Identifikation entsprechend gefährdeter Kinder. Ein besonderes hohes Risiko tragen HLA- DR3-BQ2/DR4-DQ8-positive Kinder, wenn zusätzlich ein Verwandter 1. Grades erkrankt ist. Bei solchen Kindern hofft man, mit einer entsprechenden „Insulinimpfung“ primär die Entstehung der Inselautoimmunität verhindern zu können. Zu diesem Zweck wurde eine Studie initiiert, wobei Kinder mit einem sehr hohen Risiko für einen Typ 1-Diabetes im Alter von 2–7 Jahren eine orale Schluckimpfung mit Insulin erhalten. Voraussetzung ist, dass bei diesen Kindern mit entsprechendem HLA- Genotyp und entsprechender Familienanamnese noch keine Autoantikörper nachweisbar sind.

In einer anderen Studie wird die Möglichkeit einer Sekundärprävention untersucht. Aufgenommen in diese Studie werden Autoantikörper-positive Verwandte von Patienten mit einem Typ 1-Diabetes. In dieser Studie erfolgt die „Diabetesimpfung“ mit einem Insulin-Spray. Ziel der Sekundärprävention ist es, bei Kindern mit bereits nachweisbarer Autoimmunität die Manifestation des Typ 1-Diabetes zu verhindern. Ob überhaupt und wann diese neuen Präventionsstrategien in den klinischen Alltag Einzug halten könnten, lässt sich bisher nicht voraussagen. Somit ist und bleibt für den Typ 1-Diabetiker zunächst die Insulinsubstitution die einzige Therapieoption (H. von Boehmer, USA).

► Dr. med. Peter Stiefelhagen

## ANKÜNDIGUNG



Vol. 3 – Ausgabe 1 – Januar 2013

### Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- |                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| <b>FORTBILDUNG</b> ➔ | Betreuung nach Herzinfarkt |
| <b>MEDIZIN FORUM</b> | Subklinische Hypothyreose  |
| <b>NOTFALL-SERIE</b> | Hirnschlag                 |
| <b>KONGRESS</b>      | AGLA-Meeting, Bern         |